

学位授与番号	甲第 1589 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	張 濱
学位論文題目	β -catenin and ras Oncogenes Detect Most Human Colorectal Cancer (β -カテニンおよび ras 両がん遺伝子は大部分のヒト大腸癌に検出される)
論文審査委員	主 査 教 授 中 沼 安 二 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 澤 武 紀 雄

内容の要旨及び審査の結果の要旨

大腸癌の多段階発がん進展過程において K-ras と β -カテニンはそれぞれ固有のがん化シグナルを活性化し、ともにがん遺伝子として作用している。従来の基礎実験を通じて、活性化 Ras により誘導される TFF-3 (trefoil factor 3) が β -カテニンのチロシンリン酸化を促進することや、同じく protein kinase B (PKB)/Akt が β -カテニンのユビキチン分解を標的とする glycogen synthase kinase (GSK)-3 β を阻害するなど、Ras/GTP と β -catenin/T-cell factor (Tcf) 両シグナル伝達系の交差応答の存在が示唆されている。本研究では、両者のシグナル伝達系の交差応答やがん病態におよぼす相互作用を明らかにする目的で、74 例の大腸癌切除症例を対象に、 β -カテニンおよび K-ras がん遺伝子活性化の相関の有無や臨床病態との関連について検討し、以下の結果を得た。

1. β -カテニンの核内集積として判定される活性化は 39 例 (53%) に、また、点突然変異による K-ras の活性化は 31 例 (42%) の大腸癌に検出された。基礎実験レベルでの仮説に反して、大腸癌における両がん遺伝子の活性化は明らかな正の相関を示さず、むしろ統計学的には弱い負の相関を示した。
2. β -カテニンと K-ras の活性化の組み合わせを検討したところ、大腸癌の大部分の症例 (74 例中 58 例, 78%) がいずれかのがん遺伝子活性化を示していた。一方、K-ras の活性化と β -カテニンの腫瘍浸潤先進部での選択的活性化が同時に認められる症例は 8 例と少数であったが、そのうち 7 例は手術時の病期が Dukes C であり、5 例は術後に遠隔臓器への転移再発を来していたことから、がんの悪性度と関連していると考えられた。
3. 大腸癌における β -カテニンの活性化、特にその腫瘍浸潤先進部における選択的活性化が癌の悪性度を高めるを明らかにした。

本研究で、大腸癌における β -カテニンと K-ras のがん遺伝子シグナル間の交差応答の存在を示唆する結果は得られなかったことから、両がん遺伝子の活性化はそれぞれ独立していると考えられた。一方、両がん遺伝子の組み合わせ解析により大部分の大腸癌が同定され、さらに、両がん遺伝子が同時に活性化されると、がんの悪性度が高まることが明らかになった。とくに、両がん遺伝子の検出により難治性の症例を抽出できる可能性が示唆された。

以上、本研究は、活性化がん遺伝子の検出が大腸癌の診断やがん病態の分子指標として有力なツールになることを明らかにした外科病理学的研究であり、学位に値すると評価された。